

0722647-1

На правах рукописи

Ризванов Ильдар Хамидович

**МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ФЕНИЛТИАЗОЛОВ**

02.00.03 - Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2001



Работа выполнена в группе масс-спектрального анализа Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской Академии наук (ИОФХ КНЦ РАН)

Научный руководитель

кандидат химических наук
Ефремов Ю.Я.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Катаев В.Е.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ



Кандидат химических наук
Неклюдов С.А.

Ведущая организация

Казанский государственный
технологический университет

Защита состоится "27" июня 2001 г. в 14⁰⁰ ч. на заседании диссертационного совета К 212.081.04 в Казанском государственном университете по адресу: ул. Кремлевская, 18, НИХИ им. А.М.Бутлерова (Бутлеровская аудитория)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская 18, КГУ, Научная часть

Автореферат разослан 23. мая 2001 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
кандидат химических наук

Зазыбин А.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Тиазольный цикл из всех пятиатомных гетероциклов является одним из наиболее изучаемых в современной химии. Ряд производных тиазола используется в промышленности в качестве вулканизаторов и красителей, но наиболее важную роль они играют в качестве соединений с высокой биологической активностью. Эти свойства имеют очень большое значение, поскольку отвечают решению одной из потребностей человечества в более эффективных средствах борьбы с существующими болезнями. Значительная часть лекарственных средств содержит в своем составе тиазол, из них наиболее известными являются витамин В₁, пенициллины, эпоцилон А и др. В настоящее время открыто и изучено большое количество биологически-активных природных веществ, содержащих один или несколько тиазольных циклов, например, алтиномицин, протейн микроцин В17, комплекс пептидных антибиотиков GE2270 и другие. Поскольку в биологических средах их количество может быть крайне мало, большое практическое значение имеет задача надежной идентификации таких соединений, особенно в присутствии других. Этому требованию в наибольшей степени отвечает метод масс-спектрометрии, что и обусловило его применение в большом числе современных исследований в области поиска и анализа биологически-активных тиазолсодержащих соединений.

Используемая в настоящей работе ионизация электронным ударом (ЭУ) из всех методов ионизации имеет наибольшее преимущество и значение при решении структурно-аналитических задач. Масс-спектры ЭУ позволяют получить важные сведения о строении вещества по наблюдаемой картине распада ионов. Поэтому изучение представленных в работе производных тиазола методом электронного удара необходимо для получения данных о химических свойствах и структуре этого важного класса соединений.

Цель настоящей работы заключалась в систематическом исследовании методом высокоразрешающей масс-спектрометрии электронного удара структуры не изучавшихся ранее функционально-замещенных 5-фенилтиазолов, включающее изучение реакций распада молекулярных и осколочных ионов, установление закономерностей диссоциативной ионизации, корреляцию отдельных и общих особенностей образования масс-спектра со структурой изученных соединений; в определении и оценке наиболее важных характерных признаков масс-спектров ЭУ изученных соединений - интенсивных пиков ионов, характеристичных ионов, общих и специфических реакций распада для

анализа новых синтетических производных 5-фенилтиазола, мониторинга реакционных смесей и для использования в качественном и количественном анализе.

Научная новизна работы. Впервые получены и интерпретированы масс-спектры ЭУ новых функционально-замещенных 5-фенилтиазолов с прецизионным определением масс молекулярных и осколочных ионов, анализом кинетических энергий ионов и получением масс-спектров дейтерированных аналогов. До настоящего времени, кроме незамещенного 5-фенилтиазола, масс-спектрометрического изучения данного ряда соединений не проводилось. Изучена зависимость масс-спектра от структуры соединений, установлены основные реакции распада молекулярных и осколочных ионов.

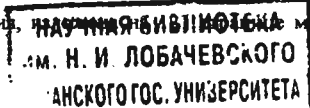
В масс-спектрах соединений, содержащих сложноэфирную группу, обнаружена и доказана необычная реакция селективного элиминирования нейтральной молекулы спирта. Установлено, что указанная реакция осуществляется благодаря непредсказуемому взаимодействию сложноэфирной группы с заместителем в положении 2 к тиазольному циклу. Предложен и доказан механизм протекания данной реакции.

Научно-практическая значимость работы. Полученные данные позволяют устанавливать методом масс-спектрометрии строение 5-фенилтиазолов с новыми заместителями. Результаты работы применимы для качественного и количественного масс-спектрометрического анализа 5-фенилтиазолов, включая использование более доступных приборов низкого разрешения. Установленные закономерности образования масс-спектров позволяют осуществлять мониторинг реакционных смесей. Установленный механизм селективного элиминирования молекулы спирта из молекулярных ионов эфиров 2-замещенной тиазолкарбоновой кислоты позволяет в зависимости от структуры заместителя определять наиболее вероятный путь фрагментации.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на XV Международной конференции по масс-спектрометрии (Барселона, Испания, 2000), II Республиканской научной конференции молодых ученых и специалистов (Казань, 1996), Молодежном симпозиуме по химии фосфорорганических соединений "Петербургские встречи - 97" (Санкт-Петербург, 97), Итоговых научных конференциях Казанского научного центра РАН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе тезисы 3 докладов. Одна статья находится в печати.

Объем и структура работы. Диссертация, состоящая из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы из 161 наименования работ отечественных и зарубежных авторов и приложений, машинописного текста.



Первая глава является литературным обзором и посвящена краткому изложению общих теоретических принципов интерпретации масс-спектров и рассмотрению имеющихся в литературе данных по изучению реакций фрагментации производных тиазола под действием электронного удара. Во второй главе представлена методика эксперимента и приведены методы получения и физико-химические характеристики исследованных в работе соединений. Третья глава посвящена обсуждению собственных результатов изучения производных 5-фенилтиазола под действием ЭУ. Приложение включает пример распечатки масс-спектров высокого разрешения в виде таблиц на печатающем устройстве системы обработки информации масс-спектрометра MX-1310.

Объекты и методы исследования. Масс-спектры электронного удара были получены на масс-спектрометре MX-1310. Энергия ионизирующих электронов составляла 70 эВ, ток коллектора электронов 30 мкА. Использовалась система прямого ввода СВП-5.

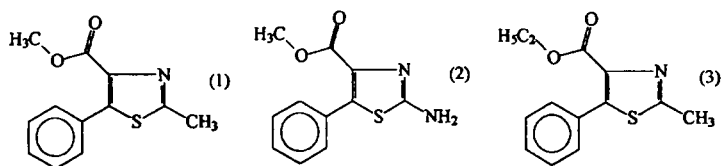
Абсолютная погрешность определения точных значений масс ионов с использованием системы обработки информации (СОИ) в масс-спектре исследуемого вещества по смеси реперных веществ (ПФК, Ag, CO) не превышает 5×10^{-3} а.е.м. Разрешающая способность прибора (R), при которой получены масс-спектры исследованных в работе веществ, составляла 10 000 - 30 000. Время регистрации масс-спектров в диапазоне от 27 до 1000 а.е.м. с помощью СОИ при R=10 000 составляла не более 5 мин. Относительная погрешность определения приведенных интенсивностей пиков при обработке с помощью СОИ в диапазоне масс от 27 до 1000 а.е.м. не превышала 3%. Брутто-формулы характеристических ионов определялись по точному значению масс по специальной программе "Molecular Fragment Calculator 1.0". Анализ метастабильных ионов проводили методом дефокусировки.

Все изученные в данной работе производные 5-фенилтиазола синтезированы д.х.н. Мамедовым В.А., с.н.с. Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской Академии наук (ИОФХ). Автор выражает ему свою глубокую признательность.

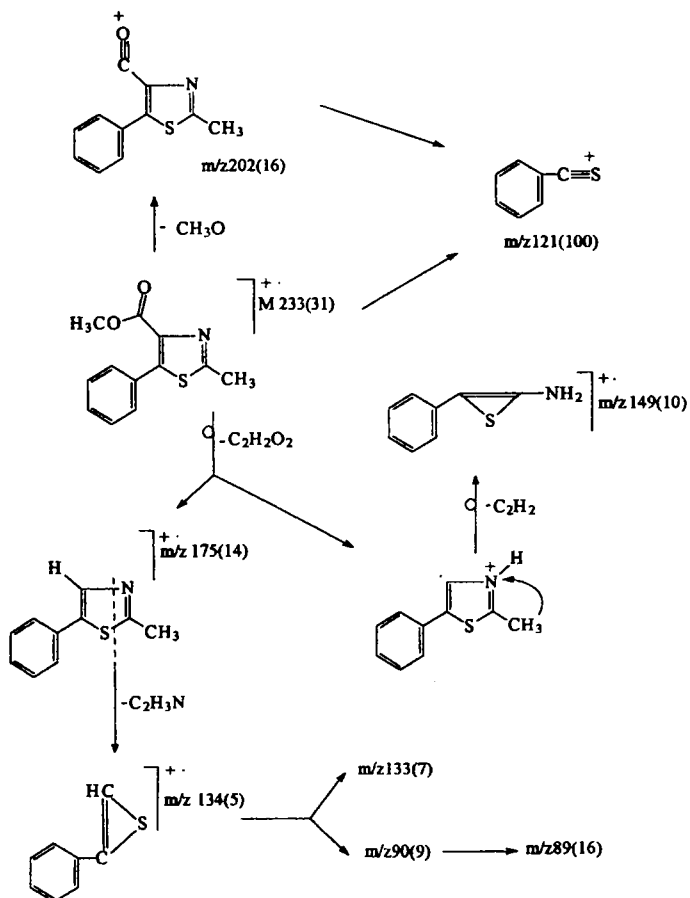
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Диссоциативная ионизация эфиров 2-метил- и 2-амино-5-фенил-4-тиазолкарбоновой кислоты.

Были изучены метиловые эфиры 2-метил- (1) и 2-амино- (2) 5-фенилтиазолкарбоновой кислоты и этиловый эфир 2-амино-5-фенилтиазолкарбоновой кислоты (3).



Молекулярные ионы имеют в масс-спектрах интенсивные пики, их распад на первой стадии протекает по характерному пути для эфиров ароматических и гетероциклических кислот, а именно с отрывом метоксигруппы.



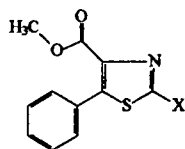
Также происходит отрыв сложноэфирной группы с миграцией атома водорода к заряженному фрагменту, образующийся в результате ион распадается уже по

направлению характерному для тиазольного цикла с разрывом S-C² и N-C³ связей и элиминированием C²-R частицы. Образование ионов с m/z 134, 133, 90, 89 является типичным для незамещенных 4- и 5-фенилтиазолов. Ионы с m/z 121 характерны для всех изученных в работе производных тиазола и наблюдаются в больших количествах во всех полученных масс-спектрах. Замена заместителя в положении 2 с метильной на аминогруппу приводит к существенной стабилизации молекулярных ионов.

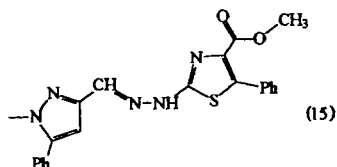
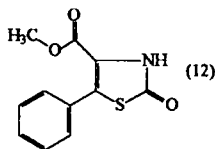
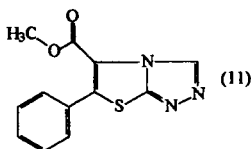
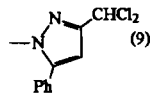
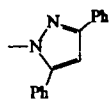
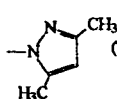
Таким образом основное направление диссоциативной ионизации молекулярных ионов эфиров 2-метил- и 2-амино-5-фенил-4-тиазолкарбоновой кислоты на первой стадии протекает по характерному пути для эфиров ароматических и гетероциклических кислот, а на последующих уже по характерному пути для производных тиазола.

2. Диссоциативная ионизация 2-гидразинозамещенных метиловых эфиров 5-фенилтиазолкарбоновой кислоты.

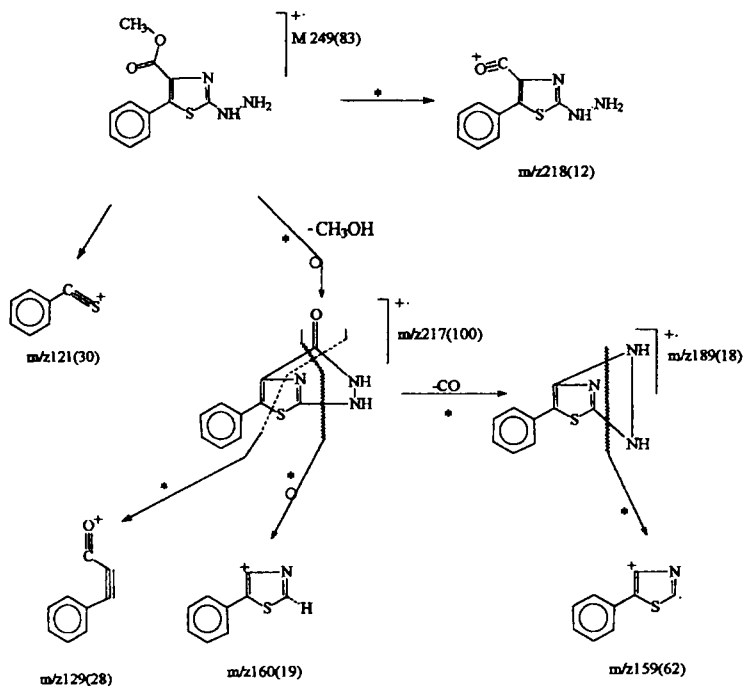
В масс-спектрах 2-гидразинозамещенных метиловых эфиров 5-фенилтиазолкарбоновой кислоты основные реакции фрагментации оказались крайне необычными и поэтому потребовали детального изучения с применением главных методик масс-спектрометрического анализа, таких как анализ метастабильных ионов и химическая модификация.



X= NHNH₂ (4), NHN-CH-Ph (14),

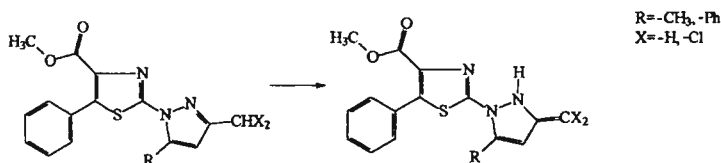


Так в масс-спектре соединения 4 молекулярные ионы отщепляют молекулу метанола с образованием наиболее распространенного иона в масс-спектре. Изучение масс-спектра полученного дейтероаналога (соединение 5) показало, что в миграции к метоксигруппе принимают участие атомы водорода гидразиногруппы. Установлено, что преимущественное участие в образовании молекулы метанола принимают атомы водорода при β -атоме азота гидразиногруппы по отношению к тиазольному циклу. Установлено что в случае этилового эфира 2-гидразино-5-фенилтиазолкарбоновой кислоты (соединение 6) происходит, как и ожидалось, отщепление этанола. Анализ реакций фрагментации соединения 4 показал, что между атомом углерода карбонильной группы и β -атомом азота гидразиногруппы происходит образование связи.

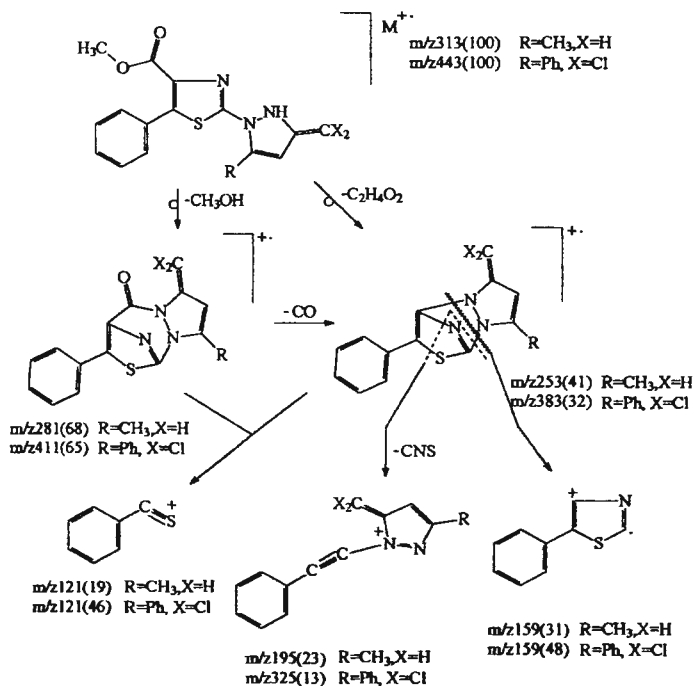


Этот вывод сделан исходя из типичной для всех циклических кетонов реакции отрыва карбонильной группы с образованием ионов m/z 189, а также из реакции образования иона с m/z 160, обусловленной отрывом частицы с элементарным составом $C_2H_2N_2O$ из ионов $[M-CH_3OH]^+ \cdot$. Полученные данные говорят о происходящем в молекулярном ионе взаимодействии функциональных групп, которое, если исходить из структуры

нейтральной молекулы, пространственно невыгодно, т.е. является непредсказуемым. В свою очередь ионы, характерные для эфиров ароматических и гетероциклических кислот и производных тиазола, образуются в минимальных количествах. Отщепление метанола в больших количествах также наблюдается в масс-спектрах соединений 7 и 9. Сопоставительный анализ масс-спектров соединений 7, 8 и 9 показал, что в образовании молекулы спирта принимает участие атом водорода заместителя в положении 3 пиразольного цикла. Далее, исходя из совокупности полученных и литературных данных, было показано, что отщеплению молекулы спирта предшествует внутримолекулярная изомеризация в пиразольном цикле по типу имино-аминного таутомерного превращения:



Основные пути фрагментации соединений 7 и 9 идентичны:



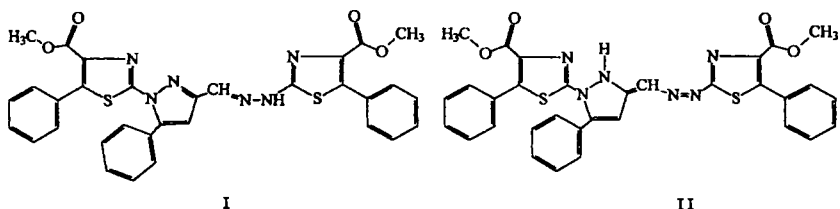
Обращает внимание направление распада, связанное с отрывом SCN-группы из иона $[M-C_2H_4O_2]^{+}$, которая связывает тиазольный и пиразольный циклы. Это подтверждает предположение об образовании связи между атомом углерода карбонильной группы и β -атомом азота в заместителе. В масс-спектрах данных соединений ионы характерные для эфиров ароматических и гетероциклических кислот и производных тиазола также как и в масс-спектре соединения 4 практически незаметны.

Учитывая необычную легкость отщепления молекулы спирта при электронном ударе, был проведен термоллиз соединения 7. Однако вместо ожидаемой конденсации произошло замещение сложноэфирной группы на атом водорода (соединение 10).

Было показано, что интенсивное элиминирование метанола является селективным и происходит в тех случаях, когда β -атом азота заместителя в положении 2 при тиазольном цикле связан с атомом водорода, либо такая связь образуется в результате изомеризации. Например, в масс-спектрах соединений 8 и 11 элиминирования метанола не наблюдается, а для соединений 14 и 15 указанный процесс реализуется лишь с небольшой вероятностью, очевидно, с участием только α -аминогруппы, поскольку изомеризация ведущая к образованию β -аминогруппы приводила бы к нестабильным продуктам. Однако в двух последних случаях интенсивное отщепление метанола наблюдается из осколочных ионов.

Эта реакция с большой вероятностью также происходит в случае соединения 12, но здесь она является закономерной, поскольку обусловлена пространственной близостью сложноэфирной и аминной групп (подобно фрагментации M^{+} эфиров 2-пиррол-карбоновой кислоты, эфиров орто-толуиловой кислоты и т.д.). Диссоциативная ионизация указанного соединения была изучена с использованием анализа метастабильных ионов и получением дейтерированного в аминогруппе аналога (соединение 13). Установлено, что образование наиболее распространенных ионов в масс-спектре происходит с последовательной потерей молекулярным ионом молекулы CH_3OH , двух молекул CO и CN - группы.

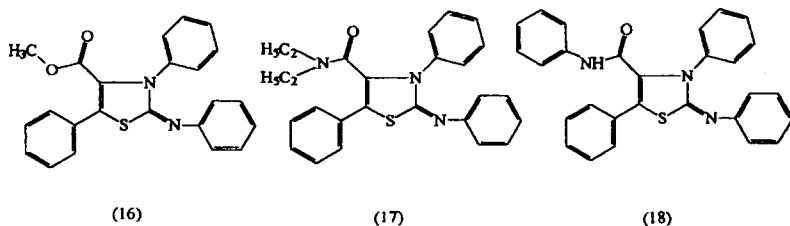
Таким образом, изученный механизм реакции отщепления молекулы спирта является характерным структурным признаком, и именно его отсутствие в масс-спектре соединения 15 позволило выбрать из двух возможных изомерных структур структуру I, поскольку для структуры II было бы характерным интенсивное отщепление молекулы метанола из молекулярных ионов:



Анализ механизмов фрагментации при ЭУ эфиров 2-замещенных 5-фенилтиазолкарбоновой-4 кислоты выявил следующие закономерности:

1. Молекулярные ионы всех соединений обладают значительной устойчивостью.
2. Главным критерием направлений распада и структуры молекулярных и осколочных ионов является селективное отщепление метанола.
3. При малой вероятности отщепления молекулы метанола преобладают направления распада, характерные для 5-фенилтиазола и эфиров ароматических кислот, и наоборот, высокая вероятность отщепления молекулы метанола ведет к уменьшению доли ионов характерных для тиазольного цикла и эфиров ароматических кислот.
4. Элиминирование метанола происходит только при участии α и β NH групп заместителя, но β - положение пространственно более выгодно, причем одновременно происходит образование связи между атомом углерода карбонильной группы и атомом азота заместителя.
5. Предположение о возможности изомеризации по β -N атому при заместителе тиазола в положении 2 объясняет наличие элиминирования метанола, в тех случаях, когда атом азота не связан непосредственно с атомом водорода.

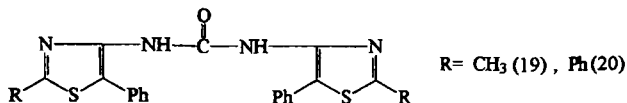
3. Диссоциативная ионизация 4-замещенных 2-иминофенил-3,5-дифенилтиазолинов.



В масс-спектрах указанных соединений пики молекулярных ионов имеют максимальную величину. Наиболее интенсивные осколочные ионы образуются при отщеплении из молекулярных ионов атома водорода, и при разрыве $S-C^2$ и $C^4=C^5$ связей - ион с $m/z121$. Для соединений 17 и 18 характерна локализация заряда на 4-N,N-диэтиламинокарбамоильной и 4-фениламинокарбамоильной группах соответственно, доля осколочных ионов образуемых таким путем достигает 50% относительной интенсивности. В масс-спектрах всех соединений полностью отсутствуют пики ионов, образуемые при разрыве $S-C^2$ и $N-C^3$ связей, являющиеся наиболее характерными для тиазольного и 5-фенилтиазольного циклов.

4. Диссоциативная ионизация N,N'-бис(2-замещенных-5-фенил) тиазолилмочевин.

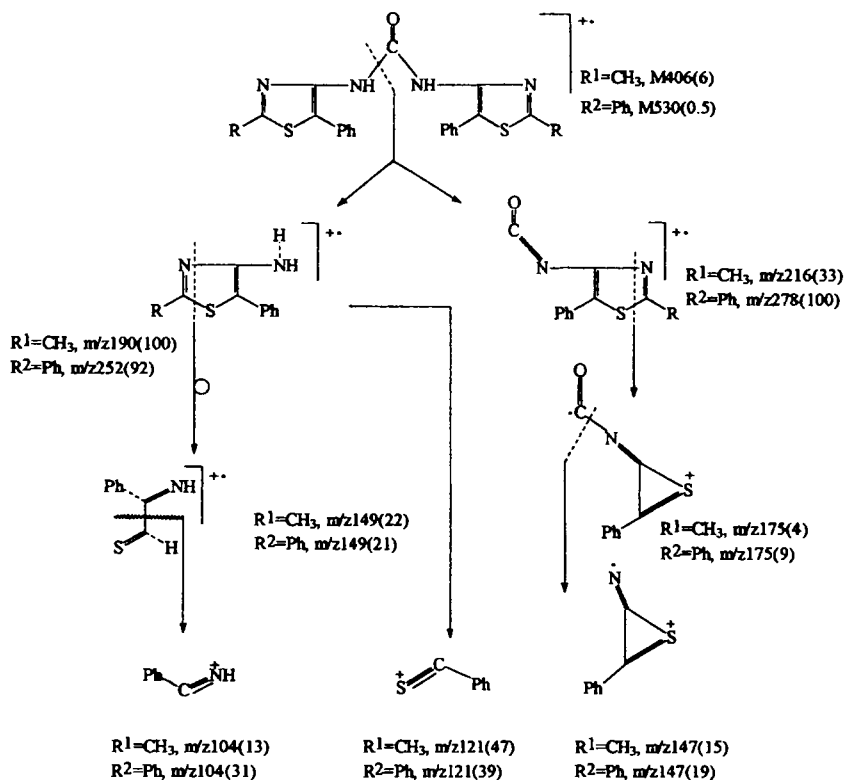
В масс-спектрах указанных соединений пики молекулярных ионов имеют крайне малую величину. Установлено, что данные соединения являются термически неустойчивыми, поскольку увеличение температуры испарителя системы ввода образца приводило к полному исчезновению пиков молекулярных ионов.



Распад тиазолилмочевин на первой стадии происходит по характерному пути для всех алкил, алкиларил и арилмочевин с разрывом $NH-C(O)$ связи. Так происходит образование наиболее распространенных ионов в масс-спектре. Далее указанные ионы распадаются уже по характерному направлению для большинства производных тиазола, а именно с разрывом $S-C^2$ и $N-C^4$ связей с отщеплением нейтральной молекулы $R-C\equiv N$, но для фрагмента содержащего карбонильную группу, такой путь менее вероятен.

В масс-спектрах тиазолилмочевин наблюдаются довольно интенсивные пики ионов с $m/z104$, которые имеют элементный состав C_7H_6N , т.е. не соответствуют ни одному из структурных фрагментов исходной молекулы и, следовательно, образованы с перегруппировкой. Исходя из данных по анализу метастабильных ионов следует вывод, что при образовании ионов с $m/z149$ фенильная группа мигрирует к C^4 атому тиазольного цикла, и далее отрыв частицы с элементным составом CHS приводит к ионам с $m/z104$.

Таким образом, основное направление диссоциативной ионизации изученных соединений на первой стадии протекает по характерному пути для мочевины, а на последующей по характерному пути для тиазолов.



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Впервые проведено систематическое изучение масс-спектров электронного удара 20 функционально-замещенных 5-фенилтиазолов с использованием высокого разрешения, прецизионным определением масс и элементного состава молекулярных и осколочных ионов и анализом кинетических энергий. В их числе изучены масс-спектры соединений меченных дейтерием в amino- и гидразиногруппах.
2. Установлены общие и характерные пути диссоциативной ионизации исследованных соединений под действием электронного удара. Предложены и обсуждены реакции образования наиболее распространенных и

характеристичных ионов. Произведена корреляция масс-спектров изученных соединений с их строением.

3. Установлено, что пики молекулярных ионов эфиров 2-замещенной-5-фенилтиазолкарбоновой кислоты и 4-замещенных 2-иминофенил-3,5-дифенилтиазолинов имеют максимальную интенсивность в масс-спектрах. Таким образом, пики молекулярных ионов, как наиболее информативные, удобно использовать для качественной идентификации в смесях и количественном анализе данных соединений. Пики молекулярных ионов N,N'-бис(2-замещенных-5-фенил) тиазолилмочевин, вследствие термической нестабильности данных соединений, имеют относительную интенсивность 0,5-6%.
4. Установлено, что общим для всех исследованных соединений является направление распада с разрывом связей S-C² и C⁴=C⁵ тиазольного цикла, ведущее к образованию характерного иона с m/z121.
5. Установлено, что для ряда соединений, содержащих сложноэфирную группу, характерно отщепление молекулы спирта из молекулярных ионов. Этот процесс обусловлен непредсказуемым взаимодействием сложноэфирной группы с α - и β -NH группами заместителя в положении 2 тиазольного цикла, причем одновременно происходит образование связи между атомом углерода карбонильной группы и атомом азота заместителя.
6. Установлено, что при интенсивном элиминировании молекулы спирта из молекулярных ионов резко уменьшается доля характерных ионов для тиазола и эфиров ароматических кислот.
7. Показано, что в тех случаях, когда β атом азота в заместителе тиазола в положении 2 не связан непосредственно с атомом водорода, элиминированию молекулы спирта из M⁺ предшествует изомеризация заместителя подобная имино-аминной таутомерии с образованием β -NH группы.
8. Установлено, что в масс-спектрах 4-замещенных 2-иминофенил-3,5-дифенилтиазолинов наиболее важным общим аналитическим признаком является большая величина пиков ионов [M⁺-H] и m/z121.
9. Установлено, что распад молекулярных ионов N,N'-бис(2-замещенных-5-фенил) тиазолилмочевин происходит только по характерному для всех мочевины пути с разрывом N(H)-C(O) связи, а образующиеся в результате

тиазолсодержащие фрагментные ионы распадаются по наиболее характерному для всех тиазолов пути с разрывом связей $S-C^2$ и $N-C^4$ в тиазольном цикле.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Мамедов В.А. О конденсации метилового эфира 2-гидразино-5-фенилтиазолкарбоновой кислоты с 2,4-пентандионом/ В.А. Мамедов, И.А. Литвинов, Ю.Я. Ефремов, В.Н. Валеева, И.Х. Ризванов, О.Н. Катаева, Л.А. Антохина, И.А. Нуретдинов // ЖОрХ. - 1993. - т.29.- вып.5. - С.1042-1050.
2. Мамедов В.А. Производные 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-карбокситиазолина. Синтез и масс-спектральное исследование/ В.А. Мамедов, И.З. Нурхаметова, И.Х. Ризванов, Ю.Я. Ефремов, Я.А. Левин // ХГС.-1999.- №11. - С.1554-1561.
3. Мамедов В.А. N,N'-Бис-(2-Замещенные-5-фенил)тиазолилимочевины. Синтез и масс-спектральное исследование/ В.А. Мамедов, И.Х. Ризванов, Ю.Я. Ефремов, И.А. Нуретдинов // ХГС.-1994.- №7. - С.987-990.
4. Rizvanov I. Elimination of methanol upon electron impact of 4-methoxycarbonyl-2-substituted-5-phenylthiazoles/ I. Rizvanov, V. Mamedov, Yu. Efremov // 15th International mass spectrometry conference, Barcelona, Spain, August 27-1 September.- 2000. - Book of Abstracts. - P.256.
5. Ризванов И.Х. Исследование производных тиазола методом масс-спектрометрии высокого разрешения/ И.Х. Ризванов, Ю.Я. Ефремов // Тез.докл. II Республиканской научной конференции молодых ученых и специалистов. - 1996. -Казань.- С. 21.
6. Ризванов И.Х. Изучение структуры ряда производных тиазола методом масс-спектрометрии/ И.Х. Ризванов, Ю.Я. Ефремов // Тез.докл. Молодежный симпозиум по химии фосфорорганических соединений "Петербургские встречи-97".- 1997.- Санкт-Петербург.- С. 39.

Соискатель



И.Х.Ризванов

Лицензия №0234 от 20.05.98 г.
Отпечатано с готового оригинал-макета
в издательстве "Форт Диалог"

Заказ № 11/009. Тираж 100 экз.. Бумага офсетная.

Казань, ул. Университетская, 17. Тел. 36-73-80, 38-01-02

8-